ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 55

PENICILLINOTHERAPIE de la Broncho-Pneumonie du Chien

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

JEAN ROGER

né le 30 Septembre 1923 à Saint-Sardos (Tarn-et-Garonne)

JURY
- Président : M. ROQUES Professeur à la Faculté de Médecine.
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
- Assesseurs : M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE NAN-MESTRES
21, Rue d'Embarthe, 21

1949

ROGER (Jean)

Pénicillinothérapie de la Broncho-Pneumonie du Chien. Toulouse. Imp. NANMESTRES. Thèse Vétérinaire. Toulouse. N° 55 (80 pages).

ROGER (Jean)

Pénicillinothérapie de la Broncho-Pneumonie du Chien. Toulouse. Imp. NANMESTRES. Thèse Vétérinaire. Toulouse. N° 55 (80 pages).

ROGER (Jean)

Pénicillinothérapie de la Broncho-Pneumonie du Chien. Toulouse. Imp. NANMESTRES. Thèse Vétérinaire. Toulouse. N° 55 (80 pages).

ROGER (Jean)

Pénicillinothérapie de la Broncho-Pneumonie du Chien. Toulouse. Imp. NANMESTRES. Thèse Vétérinaire. Toulouse. N° 55 (80 pages).

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 55

PENICILLINOTHERAPIE de la Broncho-Pneumonie du Chien

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

JEAN ROGER

né le 30 Septembre 1923 à Saint-Sardos (Tarn-et-Garonne)

JURY
- Président : M. ROQUES Professeur à la Faculté de Médecine.
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
- Assesseurs : M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE NAN-MESTRES
21, Rue d'Embarthe, 21

1949

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires	MM. CUILLÉ. MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique. — Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MON PERE

A MA MERE

Que ma carrière soit digne de leurs sacrifices.
Témoignage de mon amour filial.

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur ROQUES

Professeur à la faculté de Médecine de Toulouse

Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur DARRASPEN
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'honneur

Hommage respectueux de notre reconnaissance pour les conseils éclairés qu'il nous a prodigués.

Monsieur le Professeur LASSERRE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'honneur

Témoignage de notre profonde gratitude pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

A TOUS MES MAITRES

Au seuil de ce travail nous tenons à exprimer notre reconnaissance à tous ceux qui ont contribué à nous en faciliter l'élaboration. Nous remercions plus particulièrement Messieurs les Docteurs Bourrinet, Gil et Suberviolle, qui ont bien voulu nous faire profiter de leur expérience, et la Maison Spécia pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée.

INTRODUCTION

Il a fallu quinze ans pour que la géniale découverte de la pénicilline par sir Alexander Fleming entre dans le domaine de la thérapeutique pratique. Les merveilleux effets obtenus en médecine humaine pendant la guerre en firent rapidement une panacée auprès du grand public. A l'heure actuelle d'excellentes monographies ont contribué à en déterminer les indications et les modalités d'emploi chez l'homme.

Ainsi, instruit sur cette nouvelle thérapeutique, le vétérinaire ne pouvait qu'être enclin à en faire bénéficier ses animaux. Cependant jusqu'à ces dernières années les difficultés d'administration avaient retardé son emploi en pathologie animale. Maintenant l'ère de l'expérimentation clinique indispensable est ouverte.

La pénicilline nous a paru être un médicament de choix de la broncho-pneumonie par sa polyvalence. C'est pourquoi nous avons essayé d'en préciser sa valeur et ses indications dans cette grave affection pulmonaire de l'espèce canine.

En effet, parmi les affections de « notre ami le chien » et surtout du jeune chien, la broncho-pneumonie est, sans conteste,, celle à qui il paye le plus lourd tribut. Si l'étiologie et les symptômes en sont parfaitement connus, le traitement reste encore incertain

malgré les nombreuses recherches effectuées. Un traitement spécifique au sens strict du mot n'existe pas et ne peut pas exister si on ne découvre pas « le remède universel ». Ceci est bien explicable car les causes de la broncho-pneumonie sont très nombreuses et variées. Certes on les résume sous le terme d'« infection » mais, comme nous le verrons, la flore microbienne du poumon est excessivement polymorphe. Aussi les divers sérums et vaccins ne peuvent être doués d'une quelconque spécificité. Les antiseptiques généraux, balsamiques ou autres, gardent toute leur valeur, mais les méthodes utilisées pour les amener au contact du poumon sont. déficientes. Si, par notre modeste contribution, nous pouvons ajouter à ces divers traitements une nouvelle thérapeutique : la pénicillinothérapie, notre travail sera largement récompensé.

Avant d'entrer dans l'exposé de la méthode il nous apparu nécessaire de présenter une étude sommaire de broncho-pneumonie. Nous consacrerons dans la nomenclature étiologique un paragraphe spécial, à la maladie de Carré qui se complique trop souvent hélas! de broncho-pneumonie, et à la microflore du poumon dans les formes pulmonaires de cette affection.

Nous poursuivrons notre exposé par une étude générale de la pénicilline et de la pénicillinothérapie. Nous terminerons ensuite par quelques observations recueillies au Service de Clinique Médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

PREMIERE PARTIE

LA BRONCHO-PNEUMONIE

CHAPITRE I

Définition — Etiologie

Définition. — La broncho-pneumonie est une inflammation du poumon frappant les lobules pulmonaires individuellement ou par groupes.

Elle est due en général à l'extension au parenchyme pulmonaire d'une inflammation localisée aux bronchioles.

Il en résulte une accumulation dans les alvéoles, d'exsudats contenant des cellules épithéliales desquamées et des leucocytes.

On l'a encore désignée sous les termes de broncho-alvéolite, pneumonie lobulaire, insulaire, catarrhale ou épithéliale.

On distingue en général la broncho-pneumonie parasitaire, la broncho-pneumonie par corps étrangers et la

broncho-pneumonie infectieuse. Dans cette étude nous n'avons en vue que cette dernière.

Etiologie. — Les bronches s'opposent naturellement à toute cause qui vient troubler leur intégrité. Les cils vibratiles, la toux et les produits glandulaires jouent un rôle expulsif. Le mucus peut neutraliser les substances irritantes qui lèsent la muqueuse. Cette muqueuse peut à son tour absorber les liquides qui pourraient atteindre le parenchyme pulmonaire lui-même. Si une cause quelconque intervient privant le poumon de ses moyens de défense, l'affection se déclare.

Nous rangerons ces causes en: prédisposantes et déterminantes; dans les premières nous comprendrons la maladie de Carré, dans les secondes la microflore pulmonaire.

Causes prédisposantes. — Il est des causes générales que l'on retrouve dans presque toutes les affections et auxquelles la broncho-pneumonie ne fait pas exception. Nous avons voulu citer: les brusques variations de température; les irritations provoquées par des inhalations de gaz, de fumées, de poussières; la fatigue, etc. Toutes ces causes créent un état congestif du poumon et, partant, diminuent ses moyens de défense.

D'autre part on doit noter que pendant le jeune âge la muqueuse respiratoire se révèle bien moins apte à se défendre. Signalons en outre les affections cardiaques qui se compliquent de congestion pulmonaire passive, les inflammations aiguës du voisinage, des bronches par exemple, qui, si elles sont mal traitées se compliquent souvent de broncho-pneumonie secondaire par extension aux lobules.

Nous avons gardé pour la fin toutes les maladies

générales : tuberculose, stomatite grave, ictère infectieux, entérites, métrites, etc. ; toutes les suppurations, et plus particulièrement la maladie de Carré.

La maladie de Carré est une affection contagieuse, inoculable, spéciale aux carnivores, caractérisée par un état infectieux se traduisant par de l'hyperthermie, du catarrhe des muqueuses et souvent des troubles nerveux. Elle est due à un virus filtrable unique qui, à lui seul, provoque les diverses localisations de la maladie. L'évolution est bénigne. Cependant il prépare le terrain aux germes d'infection secondaire qui provoquent les diverses complications. Les différentes dénominations : « *maladie des chiens* », « *maladie du jeune âge* », disent bien la fréquence de cette affection qui atteint les jeunes animaux mais surtout ceux de races sélectionnées ou importées ou ceux affaiblis par une mauvaise nourriture, une hygiène défectueuse, et toutes les causes prédisposantes déjà vues.

Causes déterminantes. — Les divers agents que nous venons de citer agissent indirectement en déterminant la congestion et l'affaiblissement des défenses de la muqueuse. La cause directe est l'infection. Les germes sont spécifiques (tuberculose) ou non spécifiques ; c'est en général, dans ce cas, des germes saprophytes devenus virulents après abdication des défenses du poumon.

Leur origine est endogène (germes saprophytes devenus virulents) ou exogène ; ils proviennent alors d'un processus inflammatoire ou suppuratif évoluant en un point de l'organisme (entérite, métrite, omphalophlébite, abcès, etc.) et sont acheminés jusqu'au poumon par voie sanguine ou lymphatique. Ils provoquent une

broncho-pneumonie dite secondaire, métastatique ou embolique.

La connaissance exacte de ces germes a suscité depuis longtemps l'intérêt de nombreux savants. La multitude des recherches entreprises depuis 1875 ont démontré la multiplicité de cette flore, en particulier de la microflore de sortie dans la maladie de Carré.

L'énumération de ces travaux, dus à Gemmer (1875), Rabé (1883), Legrain et Jacquot (1890), Schantyr (1892), Gallivalerio (1895), Babès et Barzanesco (1895), Jensen (1896), Zielinski, Menki et Karpinski (1897), Lignières (1900), Ferry (1910), Carré (1905), Laïdlaw et Dunkin (1926), Vergé (1932), et tant d'autres, serait fastidieuse. Nous nous contenterons d'en donner les résultats dans un tableau, où nous signalerons le comportement de ces divers germes vis-à-vis de la pénicilline :

Germes	Coloration au Gram	Sensibilité à la pénicilline
Bacillus bronchisepticus	—	0
« fluorescens liquéfasciens	—	0
« paratyphique B	—	0
Salmonella carolina	—	0
Pasteurella canis	—	0
Straphylococcus pyogènes	+	+
« albus	+	+
« auréus	+	+
Streptococcus pyogènes	+	+
Bacillus cutis commune	+	+
Protéus vulgaris	—	0
Escherichia coli	—	0
Enterococcus protéiformis	+	0
Microcoques divers	+	+
Diplocoques «	+	+

Il nous a été impossible de déterminer dans quel pourcentage ces germes pouvaient être rendus responsables de la broncho-pneumonie secondaire. Cependant, après les travaux de Ferry, qui sur quatre vingt-treize cadavres examinés a retrouvé soixante et onze fois le *Bacillus bronchisepticus* en cultures pures et douze fois associé au staphylocoque, divers auteurs ont signalé la fréquence de ce bacille dans la trachée, les bronches et le poumon de chiens infectés. Sa présence quasi-constante incite même Ferry à en faire l'agent spécifique de l'affection. A ce propos il émet une séduisante hypothèse par laquelle l'ultra-virus spécifique de la maladie de Carré serait la forme filtrable de Bacillus bronchisepticus.

Verge résumant ses recherches note que les germes « *le plus fréquemment rencontrés dans le tractus respiratoire des chiens infectés, sont le colibacille et le streptocoque pyogène. Viennent ensuite le bacille paratyphique B, B. bronchisepticus, les staphylocoques blanc et doré, B. fluorescens liquéfaciens et protéus vulgaris* ».

Ce simple aperçu sur la flore microbienne du poumon, nous permet d'ores et déjà d'entrevoir les résultats de notre thérapeutique.

CHAPITRE II

Symptomes

Les débuts sont souvent cachés par la maladie primitive. En particulier l'inflammation des bronches précède généralement celle du poumon. C'est donc par les symptômes de la bronchite aiguë que la maladie s'annonce. On note tout d'abord une respiration rude. La toux est sèche, forte, douloureuse, par accès. La dyspnée est légère et les grandes fonctions peu troublées. La sonorité de la poitrine est conservée mais on entend quelques râles sonores, secs ou ronflants. Après quelques jours la maladie évolue vers la bronchite capillaire. Du fait de l'obstruction par les secrétions des bronchioles plus étroites, les signes asphyxiques dominent. La dyspnée s'exagère rapidement, la respiration devient rapide, superficielle, soubresautante et quelquefois discordante, la souffle labial apparaît car le jetage est important. L'état général est troublé, la température s'élève à 40 - 41°. La toux est fréquente, répétée, quinteuse. Si la percussion reste normale l'auscultation révèle des râles secs, sibilants et ronflants, et muqueux à moyennes et fines bulles.

L'état s'aggrave rapidement et la broncho-pneumonie ne tarde pas à apparaître. L'extension des lésions aux lobules intensifie la dyspnée. L'animal traduit cette

gêne respiratoire en restant debout les membres antérieurs écartés pour dégager la cavité thoracique. L'hyperthermie reste toujours élevée mais subit des oscillations. La toux persiste fréquente, courte, avortée. Un jetage muco-purulent, quelquefois strié de sang, s'écoule des narines. Cependant les signes physiques ne sont pas en proportion avec les fonctionnels et la gravité de l'état général. Ils sont fugaces et discrets. A la percussion on peut mettre en évidence des foyers de broncho-pneumonie, mais ils sont souvent réduits et dans ce cas on n'a même pas de sub-matité. Cependant si les îlots confluent ou peut rencontrer quelques zones de sub-matité ou même de matité. A la phériphérie de ces régions le bruit respiratoire est un peu exagéré.

Les signes stéthacoustiques sont toujours très marqués : râles bronchiques ronflants, sibilants, muqueux, crépitants et même parfois un souffle tubaire.

Evolution

L'évolution de la broncho-pneumonie est très irrégulière. Parfois on croit pouvoir noter une nette amélioration, puis des poussées congestives, successives ou séparée par des plateaux, surviennent et aggravent l'état de l'animal.

La mort est la terminaison la plus fréquente. Elle survient quelquefois par asphyxie mécanique mais le plus souvent par intoxication. L'animal est alors prostré ; la dyspnée est intense ; la toux de plus en plus faible finit par n'être plus audible, il n'y a qu'une contraction des abdominaux et un léger souffle. L'animal succombe dans un état de misère physiologique extrême.

Parfois la mort survient par complication de gangrène, d'abcès du poumon ou de pleurésie.

La guérison est exceptionnelle. Elle est annoncée par une diminution d'intensité des signes généraux. La toux devient plus facile, plus grasse, plus expectorante. La température baisse et l'animal s'achemine peu à peu vers la guérison. Cependant la convalescence est longue et les rechutes fréquentes et toujours graves.

Nous nous devons de signaler le passage à l'état chronique qui est le plus souvent la terminaison heureuse.

Lésions

Les anatomo-pathologistes distinguent deux formes dans les lésions de la broncho-pneumonie : une forme à foyers disséminés, la plus fréquente chez le chien et une forme pseudo-lobaire.

Dans la première, le foyer lésionnel se présente sous forme d'un noyau de grosseur variable, de teinte rouge lie de vin, en saillie, densifié. Si on le coupe il apparaît sur la surface de section du muco-pus coulant des bronchioles.

Histologiquement, autour de la bronchiole, enflammée, on remarque une zone hépatisée dans les alvéoles de laquelle il y a de la fibrine, des cellules épithéliales desquamées en « battant de cloche » et des leucocytes. La zone périphérique est congestionnée et ses alvéoles sont remplies de sérosité inflammatoire. Cet ensemble constitue le nodule péribronchique de Charcot.

Ces lésions se traduisent macroscopiquement par la splénisation au début à laquelle fait suite l'hépatisation

rouge. Par la suite ces éléments sont digérés, il y a suppuration diffuse et c'est le stade d'hépatisation grise.

Dans la forme pseudo-lobaire il s'agit simplement de foyers identiques mais confluents. Le lobe paraît pris en masse mais le muco-pus s'écoulant des bronchioles permet de la différencier de la pneumonie.

CHAPITRE III

Diagnostic

Le diagnostic sera fait par la facile constatation des symptômes. Cependant on devra distinguer de la pneumonie franche par son évolution typique et plus régulière. L'ascension thermique brusque reste en plateau. Les lésions uni ou bilatérales se traduisent à l'auscultation et à la percussion par des signes physiques univoques. De plus on peut poser en principe que chez le chien la pneumonie franche est l'exception, la broncho-pneumonie ; la règle.

Avec la bronchite capillaire le diagnostic différentiel est délicat. Il faut des foyers de pneumonie volumineux pour donner lieu à des signes stéthacoustiques évidents. Cependant les deux affections sont tellement liées que ce diagnostic perd beaucoup de son importance.

Pronostic

Le pronostic de la broncho-pneumonie est très grave, du fait de la maladie elle-même et du fait des complications.

La broncho-pneumonie est, en effet, une maladie infectieuse et des phénomènes d'auto-intoxication ne

tardent pas à s'ajouter aux mêmes phénomènes asphyxiques.

D'autre part l'importance des lésions pulmonaires diminue l'hématose. Le cœur est donc sollicité à faire un travail plus important d'où fatigue de l'organe qui amène à la longue de la dilatation.

Chez le chien une complication quasi-constante est l'entérite. L'animal déglutit le jetage en lèchant continuellement ses narines et provoque ainsi l'infection du tube digestif, ce qui aggrave d'autant l'état général et assombrit le pronostic.

CHAPITRE IV

Traitement

Comme dans la plupart des affections le traitement doit être prophylactique, hygiénique et médical.

La prophylaxie, basée sur l'étiologie, vise à mettre l'animal à l'abri de toutes les causes que nous avons exposées. Nous n'y reviendrons pas.

Une hygiène rationnelle est un précieux adjuvant du traitement médical. On s'efforcera de maintenir l'animal dans un local aéré, à l'abri des courants d'air et à température douce. La nourriture sera alibile, appétissante, peu encombrante et diurétique.

Le traitement proprement dit comprend diverses indications :

1. Révulsion du thorax à la farine de moutarde, à l'essence de térébenthine, ou tout autre médication qui créera une dérivation par congestion périphérique. Cette application révulsive doit être suivie d'enveloppements chauds. Nos anciens la considéraient comme la seule thérapeutique efficace ; nous devons reconnaître qu'elle n'a pas encore démérité.

2. Stimuler l'organisme par un abcès de fixation et l'aider par des diurétiques qui favoriseront l'élimina-

tion de toxines. Il ne faut pas non plus oublier que « *la maladie est au poumon et le danger au cœur* ». Soutenir et renforcer le cœur par les toni-cardiaques est une indication essentielle pour éviter au niveau du poumon une stase sanguine propice à la pullulation microbienne.

3. Antisepsie pulmonaire : Tous les antiseptiques connus ont été utilisés avec plus ou moins de succès. Nous ne retiendrons que ceux qui ont donné les meilleurs résultats pour ne pas dire les moins mauvais. Parmi eux, le sérum polyvalent de Leclainche et Vallée, et les sulfamides à forte dose.

Malgré toute cette gamme de thérapeutiques, le traitement reste encore insuffisant et trop souvent inefficace. L'idéal serait de trouver une substance inoffensive pour l'organisme et suffisamment antiseptique pour remplir toutes les conditions requises. La pénicilline nous a paru remplir au mieux ces conditions, aussi avons-nous eu l'idée de l'expérimenter afin d'ajouter à cette liste une substance de laquelle on puisse dire : c'est le « *médicament de la broncho-pneumonie* ».

DEUXIEME PARTIE

LA PENICILLINE

CHAPITRE I

Historique

L'histoire de la pénicilline comporte les recherches de nombreux savants, biologistes, chimistes et médecins. Elle peut être résumée en trois étapes distinctes : la découverte par Fleming, l'étude par l'Ecole d'Oxford et la fabrication industrielle par les Américains.

Cependant bien avant la découverte de Fleming, en 1877, Pasteur et Joubert avaient signalé l'inhibition d'une culture des germes de l'anthrax par les bactéries de l'air. Avec le génie et l'audace qui caractérisent les grands esprits, le père de la bactériologie prophétisait : « *Tous ces faits* (les antagonismes microbiens) *autorisent peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique.* » Il ne devait pas être démenti.

A partir de cette date de nombreux travaux contribuèrent à maintenir cette idée hors de l'oubli. Mais ce

n'est qu'en 1929 que sir Alexander Fleming, par une observation fortuite, révèle l'existence d'une substance antibactérienne dans le liquide métabolique d'une moisissure accidentellement tombée dans une boîte de Piétri où il cultivait des souches de staphylocoques. Dès lors il s'intéresse à la recherche de l'antibiotique secrété par cette moisissure. Après de nombreux travaux il en déduit qu'elle n'a d'action inhibitrice que sur certains germes et qu'elle n'est pas toxique pour les leucocytes. D'ores et déjà il estime qu'elle pourrait être « *un antiseptique efficace, utilisable dans le traitement de foyers septiques* ».

Plusieurs années après, Clutterbuck, Lowel, Raistrick essayèrent d'extraire la pénicilline, mais ayant échoué ils conclurent que la substance est trop labile pour être d'un usage clinique. Fleming n'utilise plus l'antibiotique que pour la différenciation des cultures et « *son usage dans un but thérapeutique est resté*, comme il l'écrit lui même, *dans l'attente, jusqu'à ce que les travailleurs acharnés d'Oxford commencent leurs recherches* ».

C'est en effet Florey et son équipe qui de 1938 à 1949 réalisent la pénicilline en tant que médicament. Avec la collaboration de Chain, Abraham, Gardner, Heatley, Jennings, Orr-Ewings, Sanders, Fletcher et lady Florey, il publie une série de notes qui embrassent l'ensemble du problème de la pénicilline. Tout fut examiné : le mode de préparation de la pénicilline brute, sa concentration et sa purification, son comportement à l'égard des tissus et des humeurs, son absorption et son élimination, et pour finir, l'utilisation de l'antibiotique sur quelques malades.

Ainsi résolu, le problème de la pénicilline entrait

dans le domaine de la pratique. Cependant il restait une condition indispensable à remplir : la préparation industrielle du produit pour permettre une expérimentation et un emploi plus large. Les Américains Coghill, Noyer, l'entreprirent et la réalisèrent à la lumière des recherches de l'équipe d'Oxford.

La pénicilline, fruit d'une saine coopération internationale, prenait place dans l'arsenal thérapeutique.

CHAPITRE II

La Pénicilline

Dans cette thèse de caractère plutôt clinique et thérapeutique nous n'accorderons qu'un développement réduit aux techniques de préparation et de contrôle de la pénicilline pour nous attacher plus particulièrement à ce qui intéresse le praticien.

Pénicillium notatum. — Le pénicillium remarqué *par Fleming fut identifié par Thom en* 1935 *au Pénicillium* notatum Westling qui est une périsporiacée de l'ordre des Ascomycètes. Jusqu'à présent la souche du savant anglais s'est avérée la meilleure du point de vue antibiotique parmi les 25 à 30 étudiées depuis sa découverte.

Production de la penicilline - Extraction - Purification. — A la lumière des diférents travaux tendant à perfectionner les divers modes de culture pour atteindre une production maxima dans un temps minima, l'industrie de fabrication de la pénicilline a adopté deux principales méthodes : la culture en surface et surtout la culture en profondeur.

La pénicilline étant détruite par certaines bactéries il est indispensable d'opérer toujours dans les conditions d'asepsie les plus rigoureuses.

Culture en surface. — La souche de pénicillium

est ensemencée sur milieu liquide stérile à base de glucose, de sels minéraux, de peptone et de nitrate de soude, porté à p-H = 6 à 7. Ce milieu est placé dans des boîtes de Roux de 1 à 2 litres, dans des récipients en céramique ou comme en Angleterre dans de simples boîtes à lait en verre Pyrex, le tout maintenu dans des étuves à 24°. Le champignon se développe en surface en aérobiose. Il se forme un voile mycélien épais à partir duquel la pénicilline diffuse dans tout le milieu de culture. On surveille la production de pénicilline en effectuant des dosages périodiques.

Le taux maximum est en général atteint vers le quatrième jour, on sépare alors le mycélium par décantation et on extrait la pénicilline du liquide obtenu.

Etant donné l'encombrement et l'énorme main-d'œuvre que nécessite l'étuvage et la manipulation des dizaines de milliers de boîtes, le rendement de cette méthode reste faible.

Culture en profondeur. — Les Américains ont isolé de nouvelles souches de pénicillium susceptibles de se développer en profondeur, ce qui accroit notablement la production.

On utilise dans ce procédé un milieu de culture fait essentiellement de carbone et de « Corn-Steep » qui résulte de la concentration des liqueurs du trempage du maïs obtenues au cours de la fabrication de l'amidon.

On ensemence tout d'abord avec la spore un milieu de culture à base de gélose glucosée, quand la culture est développée on la verse dans le milieu précipité qui favorise la sporulation. Un fermentateur est ainsi ensemencé. Ce fermentateur est un cylindre étanche dont le contenu peut être agité et dans lequel on fait barboter

un violent courant d'air. Il est maintenu à une température de 24°.

Le contenu de ce premier fermentateur est ensuite versé stérilement dans un second dont le rôle est d'assurer un développement du mycélium plus important. Après 48 heures on a obtenu l' « inoculum » et on passe à la fermentation proprement dite. L'inoculum est transvasé dans des fermentateurs plus grands (45.000 litres) comprenant des agitateurs intérieurs. C'est là que va se fabriquer la pénicilline à la faveur d'un courant d'air qui assure l'aération de la masse liquide.

Toutes ces opérations nécessitent un contrôle constant de la stérilité afin d'éviter la destruction de la pénicilline par les diastases des micro-organismes.

Le liquide, après passage sur des filtres-presses qui en séparent le mycélium, est dirigé dans des réservoirs de stockage. On le reprend dans une opération ultérieure pour procéder à l'extraction de la pénicilline.

Extraction - Purification. — Les jus obtenus sont refroidis à basse température. On les acidifie à l'aide d'acide sulfurique ou phosphorique jusqu'à pH = 2. La pénicilline est libérée de ses sels alcalins par l'acétate d'amyle. Puis la solution amylique est épuisée à l'aide d'une solution diluée de phosphates alcalins. Le produit obtenu contient encore de nombreuses impuretés qu'il est nécessaire d'éliminer ; on le purifie donc par passages successifs en milieux organiques et en milieux aqueux. Le produit est ensuite neutralisé avec la soude. On congèle la solution à - 40° puis on évapore dans le vide à cette température. Cette opération est d'une importance capitale car la pénicilline est d'autant plus stable qu'elle contient moins d'eau,

On obtient ainsi le sel de sodium de la pénicilline, poudre jaune-brun, très hygroscopique qui est la pénicilline ordinaire, composée, comme nous le verrons plus loin, d'un mélange en proportions variables de 4 pénicillines F, G, X, K. A l'heure actuelle comme on a reconnu une supériorité thérapeutique à la pénicilline G on l'extrait, à l'état pur, du mélange par une suite de précipitations et de cristallisations fractionnées.

Ainsi préparée, la pénicilline, avant d'être livrée dans le commerce, est soumise à un contrôle de son activité antibactérienne et de sa toxicité. C'est le titrage et le contrôle physiologique.

Titrage. — Comme il n'y a pas de réaction chimique spécifique de la pénicilline, les différentes méthodes de titrage sont essentiellement biologiques. Elles consistent, d'une manière générale, à mesurer l'action inhibitrice de la pénicilline sur une souche microbienne donnée.

La plupart des méthodes utilisent une culture de staphylocoque doré (souche d'Oxford).

Les savants d'Oxford ont préconisé la méthode des dilutions : on ensemence chacun des tubes avec 0,1 d'une dilution au centième de la culture. La pénicilline est diluée dans une série de tubes ainsi ensemencés. Son titre est donné par le dernier échantillon dans lequel on n'observe aucun développement microbien. On compare ensuite avec une gamme de pénicilline étalon.

Heatley a employé le procédé des zones d'inhibition basé sur l'évolution et la vitesse de diffusion de la pénicilline dans un milieu solide (gélose) ensemencé avec la souche standard de staphylocoque d'Oxford. La pénicilline est placée dans de courts tubes de verre posés

sur le milieu ensemencé, elle diffuse et inhibe la culture dans un cercle périphérique dont on mesure le rayon.

Cette méthode a été simplifiée. Certains ont taillé à l'emporte-pièce, dans la gélose, des cavités qu'ils remplissent de solution de pénicilline. D'autres placent sur le milieu un papier filtre circulaire qu'ils imbibent de pénicilline.

Ces deux techniques ont permis de préciser la notion d'unité. L'unité Oxford correspond à la quantité minima de pénicilline qui, diluée dans 50 cc. de bouillon de viande, inhibe la culture du staphylocoque d'Oxford, elle équivaut à 1/1660 milligramme du sel de sodium pur de pénicilline conservé à Washington par la Fédéral Food And Drug Administration.

L'unité Heatley est par définition la quantité de pénicilline qui provoque une zone d'inhibition de 22 millimètres de diamètre environ après un passage de 12 à 18 heures à l'étuve à 37°. Ces deux unités sont sensiblement égales.

D'autres méthodes qui n'utilisent plus les cultures de staphylocoque ont été utilisées. Heilman détermine le taux de substance pénicillinée empêchant la pousse des cultures cellulaires. Turner et Heath mettant à profit l'inhibition de l'uréase par la pénicilline mesurent les différences dans la quantité d'ammoniaque libérée de l'urée par des solutions contenant de l'uréase et par d'autres solutions contenant de l'uréase et de la pénicilline. Levaditi et Perault mesurent la cosommation d'oxygène des microbes à l'appareil de Warburg ; cette consommation est variable suivant que le développement des germes est plus ou moins inhibé par la solution de pénicilline. Prévot a mis au point une méthode de titrage par inhibition de Welchia perfrengens qui a le pouvoir

de réduire le vert janus, puis avec l'aide de Peyre et Digeon il utilisa le clostridium butyricum plus stable que le précédent. De leur côté Sanchez et Lamensans utilisent l'inhibition du développement du Lactobacillus bulgaricus.

Comme nous le signalions plus haut ces différentes méthodes ont permis la création d'une unité biologique. Cependant les résultats sont souvent entachés d'erreurs ; aussi une conférence réunie à Londres a-t-elle choisi un étalon correspondant à une pénicilline parfaitement étudiée. C'est l'unité internationale (U. I.) qui correspond à l'activité déployée par 0,6 microgramme de sel de sodium de pénicilline G. Ces métodes permettent un contrôle in vitro assez précis de son activité, mais avant son emploi la pénicilline doit encore être éprouvée in vivo.

Controle physiologique. — Il s'effectue tout d'abord sur la souris infectée par le staphylocoque. On vérifie ainsi son activité. Pour contrôler sa toxicité on injecte à la souris blanche un échantillon de pénicilline à la dose de 100 U.O. par gramme. Il ne doit en résulter aucun trouble.

Cependant la toxicité de la pénicilline étant due dans la majorité des cas à des substances pyretogènes qui ont échappé à la purification, on injecte, pour déceler leur présence, dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin dont on a vérifié la stabilité thermique, l'échantillon de pénicilline. On prend la température un quart d'heure après, puis toutes les deux heures. Si la température augmente de 0° 6 et plus, la pénicilline est considérée pyretogène.

Après avoir subi ces diverses épreuves l'antibiotique est utilisable en thérapeutique.

Quelles sont maintenant les propriétés physico-chimiques et biologiques de ce produit?

Propriétés physico-chimiques. — Nous étudierons plus particulièrement la pénicilline G qui, à l'heure actuelle, est la seule employée. Elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche. Thermostable à l'état sec, elle résiste à des températures relativement hautes et conserve longtemps ses propriétés.

Toutes les pénicillines sont solubles dans l'eau et les solvants organiques. En solution aqueuse sa stabilité est beaucoup plus réduite, elle diminue d'autant plus que la concentration est plus élevée (Smith). Le sel de sodium est très avide d'eau, à l'état pur il est légèrement hygroscopique. Seul l'ester méthylique découvert par Meyer et Coll est liposoluble.

La stabilité maximum est à pH = 6.

La pénicilline est un acide organique complexe donnant avec les métaux alcalins et alcalino-terreux des sels neutres relativement stables.

Elle est décomposée et inactivée par un grand nombre d'agents, en particulier par les acides, les alcalis, les métaux lourds et les oxydats. Le suc gastrique et les produits du métabolisme de certaines bactéries l'inactivent également.

Les traces de cuivre, de zinc, de fer, détruisent les solutions de pénicilline non tamponnées (Smith, Payne).

Les alcools primaires ont une action inhibitrice importante. La glycérine à la température ordinaire fait perdre en trois ou quatre jours la moitié de l'activité d'une solution à 2.000 U.O. par cc. (Parnaby, Denston).

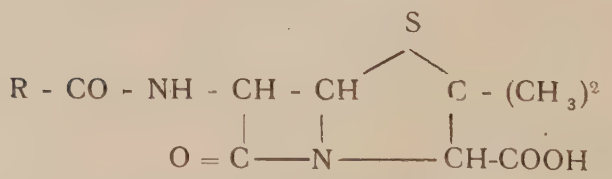
La cystéine par son groupement sulfhydryle détruit rapidement la pénicilline. Cette propriété est utilisée pour inhiber l'antibiotique dans les cultures de liquides biologiques d'individus suivant un traitement pénicilliné (Atkinson, Stanley).

Le caoutchouc synthétique surtout a une action destructrice. On pense qu'elle serait due au soufre qui entre dans sa préparation.

Structure. — Dès 1940 les chimistes anglais puis les Américains entreprirent d'élucider la constitution chimique de la pénicilline. A l'heure actuelle le problème peut être considéré comme résolu. Ils établirent que la pénicilline ordinaire était constituée par le mélange de quatre pénicillines voisines l'une de l'autre : F ou I, G ou II, X ou III, K ou IV.

Ces pénicillines sont des mono-acides forts dont la formule doit comprendre un groupement azolactone ou B lactame sur lequel se fixe un radical différent pour chaque pénicilline.

La formule moléculaire développée est la suivante :



dans laquelle R signifie :

$CH_3 - CH_2 - CH = CH_2$ (pentémyl) pour F
$C_6 H_5 - CH_2$ (benzyl) pour G
$CH_2 - C_6 H_4 - OH$ pour X
$(CH_2)6 - CH_3$ pour K

Synthèse. — Parallèlement aux recherches sur la

constitution chimique, les chercheurs anglais et américains ont poursuivi activement leurs travaux sur la synthèse.

L'Ecole d'Oxford et les savans des laboratoires Merck la réalisèrent en unissant la pénicilline avec l'oxazolone.

Mais en 1946 Du Vigneaud et ses collaborateurs mirent au point une nouvelle technique. Elle consiste en la condensation du chlorhydrate de pénicillamine d. et du 2 benzyl, 4 méthyoxyméthylène, 5 oxazolone dans la pyridine en présence de triéthylamine. Le produit est ensuite activé par chauffage dans la pyridine en présence de clorure de pyridinium et par des élutions successives à travers des liquides non miscibles tels que le chloroforme, l'éther, l'acétone d'une part et l'eau tamponnée a divers pH d'autre part. On obtient une solution dans laquelle on cristallise du triéthylammonium de benzyl pénicilline qui titrerait jusqu'à 275 U/mg.

Toutefois la production synthétique est si infime que son prix de revient ne paraît pas pouvoir concurrencer celui de la pénicilline biologique.

Propriétés biologiques - *Activité antibactérienne*. — Cette activité antimicrobienne est à l'origine de sa découverte. Sa mesure se confond avec les méthodes de dosage que nous verrons plus loin.

Il est curieux de constater que les germes sensibles sont représentés par le groupe presque complet des micro organismes prenant le Gram, alors que les deux plus sensibles « in vitro » sont des Gram négatifs : le gonocoque et le méningocoque.

La nomenclature détaillée des germes sensibles a été présentée dans de très nombreux ouvrages. D'autre part

nous avons déjà signalé, dans un chapitre précédent, la sensibilité des germes qui nous intéressaient plus particulièremnt ; nous nous permettons de ne pas y revenir.

Sensibilité des germes - Notion de résistance. — Comme nous venons de le voir, les germes ont une sensibilité différente à l'égard de la pénicilline. Les uns sont sensibles, les autres non. Ceci n'est pas exclusif. Il y a des degrés suivant les différents germes et les différentes variétés de ces germes (Kee, Rake, Mensel). Le staphycoloque, le streptocoque, l'actinomyces et bien d'autres ont une sensibilité variable selon les souches, il en est même de pénicillo-résistants.

Quels seraient donc les facteurs susceptibles de faire varier cette sensibilité?

Certains germes manifestent une résistance naturelle : c'est le cas de la plupart des Gram négatifs. Abraham et Chain ont découvert en 1940 que certaines bactéries contiennent un enzyme, la pénicillinase, qui détruit la pénicilline. Harper a montré que celle du bacillus paracolon était très active, de même celle du bacillus subtilis qui est extracellulaire, mais dans ce cas la production de l'antipénicilline, est liée aux conditions de culture, en particulier à son abondance et à l'importance du voile (M^me^ Grumbach, Sureau, Boyer). Nous pensons donc avec Verge que la pénicillino-résistance naturelle est due à l'élaboration de cette antipénicilline. Selon son importance et selon que le milieu de culture est plus ou moins favorable à sa sécrétion nous aurons des germes plus ou moins résistants à l'antibiotique. Ce mécanisme est en somme une forme d'antagonisme microbien.

Mais comment les germes primitivement sensibles acquièrent leur résistance?

Florey a fait remarquer que des souches de staphylocoques peuvent à la suite d'un traitement insuffisant, se convertir en souches résistantes ou voir tout au moins leur sensibilité diminuer. Rammelkamp et Maxon ont réalisé « in vitro » des souches de staphylocoques résistant en les cultivant sur des milieux contenant de faibles concentrations de pénicilline. De même Tood, Turner et Daw ont réussi à habituer la souche H du staphylocoque standard d'Oxford à tolérer des concentrations de pénicilline 3.000 fois plus grandes.

Cette pénicillino-résistance est donc due à des phénomènes d'accoutumance. Ce caractère acquis deviendrait fixe pour Martin, Nitti, Sureau, Berrod et se transmettrait dans les cultures en série. Pourtant Tood, Turner et Daw signalent que la souche H du staphylocoque reperd sa résistance par cultures répétées sur des milieux sans pénicilline. Vowreka montre qu'en cultivant une souche résistante avec une souche non résistante celle-là recouvre sa sensibilité au contact de celle-ci.

En conséquence si les phénomènes d'accoutumance paraissent bien établis il n'en est pas de même de leur transmission, puisque pour certains ils seraient héréditaires et que pour les autres leur disparition s'opèrerait dans les mêmes conditions que leur apparition.

Quel est le déterminisme de cette accoutumance?

D'après Kirky les souches pénicillino-résistantes du staphylocoque doré élaboreraient de la pénicillinase. Le mécanisme de défense serait identique à celui des germes à pénicillino-résistance naturelle.

Cependant il semble que d'autres facteurs soient susceptibles de faire varier la sensibilité des germes.

Faguet étudiant toujours le staphylocoque doré a montré que le nucléïnate de soude secrété a une action antipénicilline non négligeable.

A côté de ces deux facteurs intrinsèques, d'autres facteurs extrinsèques, paraissent jouer un rôle important. Le bacille de Schmorl très sensible « in vivo » l'est peu « in vitro ». Vélu et Bouffanais pensent que cette opposition pourrait être due au facteur antidotique de Ramon ou au facteur d'exaltation des Américains.

Cet aperçu encore incomplet sur le problème de la sensibilité des germes à la pénicilline, nous permet d'entrevoir sa complexité. Un fait important reste : c'est l'élaboration de pénicillinase par la plupart des germes résistants. Cependant il nous semble que divers facteurs secondaires entrent en jeu et sont susceptibles de provoquer des variations notables de la sensibilité de divers germes.

Toutes ces considérations, en nous fixant sur les indications et la conduite du traitemnt pénicilliné, nous permettent en même temps d'en prévoir les aléas et les difficultés.

Mode d'action. — La pénicilline amène des troubles profonds dans l'aspect et dans la vie des germes très sensibles aussi bien que chez ceux qui le sont peu et nécessitent de plus fortes doses d'antibiotique (colibacille).

On a parlé d'une action bactériostatique, bactéricide et même bactériolytique. Voyons ce qu'il faut en penser.

Les Anglo-Américains lui ont attribué une action bactériostatique, la destruction des germes étant l'apanage des défenses de l'organisme. Par analogie avec la bactériophagie cette action ne se manifeste pas dès le premier

contact avec le germe sensible, une pousse initiale est indispensable. Cependant à l'inverse des sulfamides elle est identique sur un nombre fort ou faible de germes.

Par ailleurs Nitti et ses collaborateurs ont pu montrer avec l'électrophomètre à enregistrement continu de Faguet que in vitro la pénicilline lyse progressivement le staphylocoque et le pneumocoque à condition que la concentration du produit soit assez élevée. Cependant il est difficile de se prononcer sur cette action lytique de la pénicilline car le staphylocoque et le pneumocoque ont une tendance naturelle à l'antolyse. On peut donc penser qu'ils ont subi ce phénomène en présence de pénicilline sans attribuer à celle-ci une action lytique, spécifique. Pourtant Levaditi et Vaisman ont précisé le mécanisme de cette lyse en employant les techniques de coloration du staphylocoque et du colibacille. La pénicilline agit sur la membrane limitante dont elle atténue ou supprime l'argyrophilie. Le blocage des enzymes présidant à la division cellulaire provoque l'hypertrophie du corps bactérien dès la phase prélytique du phénomène. Cette activité de l'antibiotique a pour conséquence des modifications de la perméabilité de la membrane peut-être en rapport avec le point isoélectrique de la pénicilline, car son activité est plus intense à pH = 5,5 qu'à pH = 7 (Foster). D'autre part Boivin, Tulasme, Vendrely, et Minck ont montré que la pénicilline provoque : une répartition inégale de l'acide ribonucleique cytoplasmique et le freinage de la multiplication portant surtout sur une entrave aux divisions cellulaires. Il en résulte, chez le colibacille, la production de formes filamenteuses géantes contenant des centaines de noyaux, ou même de formes monstrueuses, par la suite le staphylocoque et le colibacille finissent par se lyser.

Nous signalerons dans le même ordre d'idées que Machebœuf et Gros ont aussi attribué le blocage de la divison cellulaire à une interruption dans la chaîne du métabolisme nucléique.

En résumé, il y aurait d'une part lyse des germes en voie de division, d'autre part bactériostase des germes persistants avec maintien de leur potentiel respiratoire et modifications morphologiques (Abraham et Chain). Ces germes ainsi modifiés seraient la proie des phagocytes.

Toxicité. — Après avoir examiné l'activité antimicrobienne de la pénicilline il est nécessaire d'étudier son comportement vis-à-vis des cellules, des tissus et des humeurs de l'organisme. La toxicité d'un médicament est une qualité indispensable.

La pénicilline et en particulier la pénicilline G est parfaitement tolérée par l'organisme. Au contraire des sulfamides elle n'a pas d'action nocive sur le rein. Elle n'entraîne pas de modifications de la formule sanguine, ni anémie, ni diminution du nombre de globules blancs. Les tissus et en particulier les tissus nerveux et la moelle osseuse ne sont pas altérés par son contact.

Welsch et Coll étudiant sept sels de pénicilline établirent comparativement leur différente toxicité pour la souris. Ils trouvent par ordre de sensibilité décroissante : les sels de K, Mg, Ca, Sr, NH, Li, Na.

En pratique on pense actuellement que la pénicilline pure est extrêmement peu toxique. Les quelques accidents que nous relaterons dans un paragraphe ultérieur sont dus en général à des impurétés.

Avec la pénicilline nous avons donc entre les mains un produit remarquablement efficace et très bien toléré. C'est là les qualités que l'on demande à un bon antiseptique.

CHAPITRE III

Cycle de la pénicilline dans l'organisme

Si les indications de la pénicilline sont pour une grosse part commandées par ses propriétés et son mode d'action, son cycle dans l'organisme n'en joue pas moins un très grand rôle. Nous le diviserons en trois phases : absorption, concentration dans les tissus, élimination.

Absorption. — Les voies d'absorption sont nombreuses mais d'inégale valeur.

De toutes les voies parentérales, l'intramusculaire s'est révélée la meilleure car l'absorption est plus lente et la concentration sanguine plus persistante. La voie sous-cutanée a les mêmes avantages mais n'est pas employée, parce que plus douloureuse. Par voie digestive la pénicilline est détruite par l'acidité du suc gastrique, il en est de même dans le gros intestin dont la flore microbienne (Bactérium coli) a un effet antagoniste. Certaines préparations permettent de pallier à ces inconvénients mais elles sont d'un intérêt plus théorique que pratique.

Ciampi a mis en évidence chez l'homme l'extrême rapidité de la diffusion dans les humeurs organiques. C'est ainsi que le taux maximum est atteint en 6 minu-

tes après une injection intramusculaire et en 15 minutes après une sous-cutanée. Chez le chien Marty n'a pas retrouvé une diffusion aussi rapide. Il conclue d'autre part avec Doll et Dimock qu'il semble y avoir de grandes variations individuelles.

Concentration sanguine et tissulaire. — L'étude de cette concentration est très intéressante. En effet pour que l'effet antibiotique à l'égard du staphylocoque puisse se manifester, il faut, d'après Rammelkamp et Keefer une concentration sanguine d'au moins 0,156 U.O. par centimètre cube. Mais Marschall prétend que l'effet antibactérien de la pénicilline persiste bien après la disparition du sang de toute trace de ce principe.

Marty injecte en intramusculaire à un chien de 11 kg. 500, 500 U.O. de pénicilline par kilogramme. Il dose :

1 heure	après l'injection :	0,256 U/cc.
2 heures	» »	0,128 U/cc.
3 h. 30	» »	0,064
4 h. 30	» »	0,000

Si la pénicilline est administrée par voie veineuse la concentration du produit est plus rapide mais diminue plus vite.

De toute façon la chute du taux de pénicilline dans le sérum sanguin est rapide. Au bout de trois heures ce taux devient insuffisant. C'est pourquoi on pratique les injections toutes les trois heures.

Cependant il faut signaler que la persistance du taux d'antibiotique dans le sérum est proportionnelle à la quantité injectée, mais elle n'est pas suffisante pour permettre des injections plus espacées.

Dans les différents tissus la concentration suit, à

peu de chose près, les même règles. En effet, la pénicilline étant apportée par les humeurs, sa concentration va dépendre de la concentration sanguine et de l'importance de l'irrigation des divers organes considérés. D'après Struble et Bellows la concentration, après une injection intraveineuse, serait en unités par gramme d'organe :

1 heure après l'injection		2 h.	3 h.
Foie	4,77	traces	traces
Rein	17,38	4,52	traces
Poumon	8,91	4,52	traces
Intestin grêle	9,68	traces	0
Cerveau	0 ou traces	0	0

Ce bref aperçu nous permet d'affirmer qu'il est relativement facile d'atteindre un bacille dans le poumon, alors que dans le cerveau c'est pratiquement impossible par voie parentérale.

Dosage dans les liquides biologiques. — Ce sont ces méthodes de dosage qui ont permis de préciser la concentration de la pénicilline dans l'organisme.

Elles sont aussi d'un grand secours pour le thérapeute car elles lui permettent de contrôler à chaque instant l'efficacité de son traitement. En médecine vétérinaire elles sont d'un intérêt bien moindre pour des raisons économiques et aussi parce qu'il est souvent impossible de « suivre » un malade comme il le faudrait.

Nous ne donnerons donc qu'un bref aperçu des principales méthodes.

La méthode de Rammelkamp est basée sur l'hémolyse des hématies par le streptocoque hémolytique en

présence de pénicilline. Pour le Slide-cell de Fleming, le principe est le même. Kolmer utilise l'inhibition d'une culture de staphylocoque par des quantités inconnues de pénicilline et par des quantités connues du même produit.

Le dosage par le test de la réductase de Reid et Brewer repose sur la propriété du bacillus subtilis de décolorer le lait, coloré au bleu de méthylène.

Elimination. — Quel que soit le mode d'administration, l'élimination est rapide et se fait en grande partie par les urines. Une heure après une injection intraveineuse, elles contiennent 58 % de la dose administrée (Rammelkamp et Keefer). Une quantité appréciable est également éliminée par la bile. Cependant un pourcentage assez important échappe aux recherches mais on ignore où et comment. Cette rapidité d'élimination est un inconvénient sérieux auquel le thérapeute devra s'efforcer de pallier.

CHAPITRE IV

La pénicillinothérapie

Nous analyserons tout d'abord la bibliographie intéressant cette question, en limitant notre travail à l'étude de la pénicillinothérapie dans le domaine de la pathologie pulmonaire. Nous exposerons ensuite les constations et les résultats basés sur les observations que nous avons recueillies lors de notre expérimentation.

Préparations utilisées - Mode d'administration. — Les progrès de l'industrie mettent actuellement à notre disposition un produit bien purifié, le sel de sodium de la pénicilline G dont l'usage peut être jusqu'ici tenu pour inoffensif. C'est celui que l'on utilise couramment et que nous avons employé. Nous passerons donc sous silence les autres préparations.

Pour l'emploi ce sel est dissout dans un 1 ou 2 cc. de sérum physiologique. Cette solution est injectée par voie intramusculaire, pour les raisons que nous avons vu précédemment, dans les muscles de la cuisse ou les ancones.

En médecine humaine certains auteurs ont préconisé un traitement local. Il est d'aileurs rationnel quant à son but: porter le remède à la source du mal, et

obtenir la concentration utile avec des quantités moindres de produit. La solution est alors injectée par voie intratrachéale (pulvérisation) ou intrapulmonaire. Dans ce dernier cas il est nécessaire de situer parfaitement le foyer d'infection, ce qui est très difficile en médecine vétérinaire car on ne dispose pas des moyens nécessaires. D'autres auteurs ont employé les aérosols de pénicilline mais ils n'ont jamais donné à Minet, Warembourg, Niquet et Deroubaix, que des résultat fort incomplets et très fugaces.

Par conséquent en médecine vétérinaire on ne retiendra que le traitement général par injections intramusculaires.

Retard a l'élimination. — Dans un chapitre précédent nous avons vu que la rapidité d'élimination posait un sérieux problème au thérapeute, car cette « servitude de la seringue » qu'elle impose n'est satisfaisante à aucun égard, surtout en médecine vétérinaire.

Le goutte à goutte employé en humaine n'est pas une solution pour nous.

Les autres procédés peuvent se classer en différents groupes.

1° Vaso constricteurs : on applique le froid sur la région de l'injection ou bien on dissout la pénicilline dans un soluté d'adrénaline.

2° Blocage excrétoire : On réalise un blocage partiel du rein par administration simultanée d'acide para-amino hippurique ou de produits iodés tels que le diodrast.

3° Mélange avec le sang (Espinosa).

4° Emploi de véhicules divers retardant l'absorption :

a) *Véhicules gras :* Citons en particulier le mélange de Romansky et Rittman constitué par de l'huile d'arachide rendue plus visqueuse par addition de 4,8 % de cire d'abeille.

Llod Jones utilise un mélange de sulfate de magnésium monohydraté et d'huile d'arachide.

En France, Leger a expérimenté une mixture à base d'huile et de lanoline. Cependant notre préférence est allée à l'huile cholestérinée dans laquelle on émulsionne une solution de pénicilline. Le cholestérol facilite et stabilise cette émulsion en abaissant la tension superficielle. Ce solvant-retard permet une injection, plus rapide et pratiquement indolore au contraire des préparations solides. Par ailleurs nous n'avons jamais eu les accidents qui sont signalés avec celles-ci (abcès).

b) *Véhicules aqueux :* Nous avons employé avec de très bons résultats la solution de polyvinylpyrrolidone en milieu salin à 25 %, dénommée Subtosan.

c) *Véhicules mixtes :* Dernièrement Penan a mis au point une préparation à base de pénicilline G combinée à la quinine en suspension dans un véhicule huileux pur et sans cire qui prolongerait l'action retard plus encore que la préparation de Romansky.

Personnellement nous nous sommes trouvés satisfaits de la préparation à l'huile cholestérinée et du subtosan. Bien que le mélange de Romansky donne une bactériostase plus prolongée, il est d'une utilisation délicate et laisse des indurations difficilement résorbables quand il ne provoque pas la formation d'abcès.

Posologie. — Vouloir fixer une posologie en matière de pénicillinothérapie est presque un leurre. La sensibilité des microbes varie avec l'espèce et avec

les différentes variétés. Les infections diffuses réagissent mieux que les localisées. D'autre part on a vu que la concentration du taux en pénicilline dépend de l'organe. Il faut aussi tenir compte des associations microbiennes avec des germes pénicillo-résistants qui détruisent la pénicilline et l'empêchent d'agir.

Tout traitement rationnel devrait être précédé d'une étude de la sensibilité du germe pour dépister la pénicillino-résistance et déterminer les doses. Mais ceci est difficilement concevable en pratique vétérinaire courante.

Pour fixer les idées nous citerons les doses préconisées par quelques auteurs. Marty pratique des dosages répétés de la pénicilline sur des chiens en cours de traitement. Il conclut que 500 U.O. par kilogramme permettent le maintien, pendant au moins trois heures, d'une concentration de 0,05 U./cc., si l'on emploie l'eau physiologique comme véhicule. Avec l'excipient huileux deux injections de 1.000 U.O. par kilogramme dans les vingt-quatre heures sont suffisantes. De leur côté Darraspen et Florio conseillent une injection de 20.000 à 30.000 U.O. toutes les trois heures.

Les doses préconisées par Marty nous paraissent insuffisantes. Dans la pratique la dose minima nécessaire doit être assez largement couverte afin d'éviter une insuffisance de traitement qui par des phénomènes de pénicillo-résistance acquise risquerait de compromettre l'évolution du processus. C'est pour cette raison que nous nous sommes rangés à l'avis de Darraspen et Florio.

Conduite du traitement. — Au congrès de la Pénicilline de Londres, Fleming a énoncé les règles de la pénicillinothérapie :

1° N'utiliser la pénicilline que dans les infections à microbes sensibles à celle-ci.

2° Administrer la pénicilline de manière à ce que les microbes soient atteints.

3° Utiliser des doses suffisantes.

4° Prolonger le traitement assez longtemps.

Voilà en quelques mots le cadre de tout traitement à la pénicilline.

Il nous paraît bon cependant de compléter ces principes par quelques considérations sur l'arrêt du traitement. Dans la posologie habituelle on avait préconisé de fortes doses au début, lentement réduites jusqu'à guérison. Beaucoup d'auteurs ont montré que cette pratique ne préserve pas toujours la pénicillinothérapie de ses deux grandes causes d'insuccès : les rechutes et la résistance acquise secondaire des germes.

Mollaret, désirant y remédier, insite sur « l'intérêt de l'arrêt brutal » : réaliser rapidement la concentration optima, la maintenir, puis cesser définitivement et d'un seul coup l'administration de l'antibiologique, dès que l'ensemble des signes cliniques et microbiologiques rend probable la stérilisation souhaitée.

Il faut donc frapper fort, vite et assez longtemps.

Associations medicamenteuses. — L'expérience clinique a montré la supériorité des associations médicamenteuses sur les méthodes univalentes. En particulier l'association pénicillino-sulfamides constitue une véritable synergie. L'effet protecteur des deux substances est accru mais il reste très variable avec les sulfamidés employés.

La pénicilline peut aussi s'associer avec d'autres antibiotiques, des vaccins, des sérums, etc.

Les possibilités d'association sont donc très étendues. Le praticien devra leur accorder un grand intérêt car elles augmentent précieusement le pouvoir thérapeutique.

INCIDENTS - ACCIDENTS. — Nous avons vu que la pénicilline livrée actuellement dans le commerce était en pratique dénuée de toxicité. Pourtant certains auteurs ont signalé divers accidents.

En humaine, de nombreux cliniciens ont relaté des phénomènes d'intolérance et des réactions sériques. En vérité ces accidents sont insignifiants.

Chez nos animaux la bibliographie est pauvre sur ce point. Les auteurs signalent des œdèmes et de l'échauboulure, le tout sans conséquences. En plus J. O. Gill a constaté un effet assez particulier sur un chien atteint de pneumonie. L'animal a présenté des « troubles cardiaques alarmants » qui ont cessé dès l'arrêt du traitement à la pénicilline. Cet accident unique ne permet pas de conclure.

Au total si certains incidents ont été constatés, ils restent assez rares, et ne semblent pas justifier de contre indications.

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE I

Résultats obtenus

En nous aidant de tout ce qui a été dit et fait dans le domaine de la pénicillinothérapie, nous avons expérimenté cet antibiotique dans le traitement de la bronchopneumonie du chien.

L'examen critique de quelques observations que nous publions dans le chapitre suivant va nous permettre de préciser la valeur et les indications du traitement pénicilliné de cette affection.

Il est maintenant classique d'utiliser la pénicilline G en injections intra musculaires. En vétérinaire c'est la méthode de choix.

Du point de vue des associations thérapeutiques notre expérimentation est assez réduite. Pour des raisons d'ordre matériel, nous avons, après un traitement diurne à la pénicilline, essayé de substituer un traitement sulfamidé que nous mettions en œuvre le soir (obs. XI). Le résultat n'a pas été très heureux. En conséquence si l'association thérapeutique est à

conseiller pour augmenter le pouvoir germicide d'un traitement, il n'en est pas de même de la substitution intermittente.

Puisqu'il est question d'association et que nous nous sommes heurtés assez fréquemment à des germes pénicillino-résistants associés ou non à des germes sensibles, il serait sans doute intéressant, surtout dans le traitement des broncho-pneumonies qui reconnaissent pour cause des germes très divers, d'essayer un traitement antibiotique mixte à base de pénicilline et de streptomycine. Nous ne pouvons pour l'instant que le suggérer.

Toujours dans un but pratique nous avons employé diverses substances-retard et en particulier l'huile cholestinée, le subtosan et le mélange de Romansky. Nos observations sont trop peu nombreuses pour nous permettre de porter un jugement définitif. Nous signalerons cependant les bons résultats obtenus avec l'huile cholestérinée que nous avons le plus fréquemment utilisée.

A ce sujet il nous a paru qu'une méthode « retard » pour aussi bonne qu'elle soit n'est jamais supérieure à la méthode classique d'injections toutes les trois heures. Les résultats que nous avons obtenus quoique portant sur un nombre assez réduit d'expériences et pouvant dépendre d'autres facteurs, n'en sont pas moins significatifs et semblent confirmer notre opinion : 7 succès sur 9 animaux traités par injections de pénicilline toutes les trois heures ; 3 succès sur 10 avec le traitement retard.

La posologie préconisée par Marty (500 U.O. par kg. toutes les trois heures), nous a paru insuffisante. Dans les observations I et II nous avons utilisé des

doses de 8.000 U.O. par kg. en injection toutes les trois heures avec les meilleurs résultats. Ces doses ont été réduites à 2.500 U.O. par kg. toutes les trois heures avec presque autant de succès. Cette posologie nous semble rationnelle car en pénicillinothérapie il ne faut pas risquer d'administrer des doses insuffisantes.

Avec les méthodes retard nous avons employé des doses quotidiennes sensiblement équivalentes (200.000 U.O.). Elles nous ont paru suffisantes bien que le traitement n'ait pas été toujours couronné de succès

Le rythme de répétition des injections est d'après les classiques, d'une injection toutes les trois heures. Nous avons déjà dit que c'était la meilleure méthode. Nous avons essayé de la rendre encore plus efficace en injectant d'emblée au début du traitement une forte dose de pénicilline retard (100.000 U.O., obs. V). Les bons effets de cete thérapeutique nous ont amené a réduire par la suite le nombre d'injections que nous avons ramené à quatre dans la journée (obs. VI) ; sans que le résultat s'en trouve compromis.

Avec uniquement de la pénicilline retard en injections biquotidiennes, les résultats n'ont pas été concluants. Bien que la mauvaise conduite du traitement n'en soit pas toujours la cause, il nous semble que trois injections dans la journée seraient nécessaires pour maintenir un taux de pénicillinémie suffisant.

Mais quand et comment doit-on arrêter le traitement ? L'arrêt est lié à l'appréciation des résultats. Nous avons remarqué qu'en principe un chien atteint de broncho-pneumonie et traité à la pénicilline, présente une nette amélioration sinon la guérison complète en trois jours s'il s'agit de germes sensibles (obs. I, II, III,

V, VIII, X). En effet au bout de ce laps de temps la courbe thermique se stabilise autour de la normale.

Dans certains cas nous avons arrêté le traitement au bout de ces trois jours alors que la température venait à peine d'approcher la normale. Chaque fois nous avons eu des rechutes (obs. IV, VII), avec quelquefois des phénomènes de pénicillino-résistance consécutifs (obs. IX). D'autre part nous avons parfois poursuivi le traitement alors qu'aucune amélioration importante n'était apparue dans les trois ou quatre premiers jours. Chaque fois nous avons eu un insuccès. Il semble donc inutile dans ce cas de poursuivre le traitement, il vaut mieux changer de thérapeutique.

Quant aux modalités d'arrêt du traitement nous ne nous sommes pas rangés entièrement à la conception des classiques qui conseillent de le prolonger suffisamment pour consolider la guérison et éviter les rechutes, et veulent d'autre part que l'arrêt soit progressif avec une posologie décroissante.

Si nous avons jugé bon de poursuivre le traitement pendant au moins un jour après les premiers signes de guérison nous l'avons fait aux doses normales et non décroissantes pour l'arrêter ensuite brutalement selon la conception de Mollaret.

Après ces quelques considérations d'ordre technique il nous paraît bon d'envisager le problème du traitement pénicilliné de la broncho-pneumonie d'un point de vue plus général.

En tout premier lieu soulignons que la pénicilline n'agit que dans des cas bien déterminés. Donc on ne doit l'employer en principe que contre des germes qu'elle est susceptible de combattre efficacement. Pour cela il faudrait faire une étude bactériologique des

germes. Nous avons déjà dit les difficultés de tels examens en médecine vétérinaire.

Les considérations précédentes pourront alors nous guider précieusement. Il sera inutile de poursuivre un traitement pénicilliné si après trois jours on n'a pas obtenu d'amélioration sensible.

Les cas d'insuccès sont d'ailleurs assez nombreux. L'étiologie de la broncho-pneumonie nous a déjà donné un petit aperçu de ce que devaient être ces échecs. Au cours de notre expérimentation nous avons noté seulement huit succès sur dix-huit chiens traités.

Sur les dix échecs, la plupart sont dus, sans doute, a des phénomènes de résistance naturelle (obs. X, XI, XII, XIII, XV, XVI). Dans l'observation IX il semble qu'il faille plutôt l'attribuer à une pénicillino-résistance acquise après un traitement insuffisant.

Signalons enfin, comme Darraspen et Florio l'ont déjà fait remarquer, la fréquence de la forme nerveuse consécutive à la forme pulmonaire de la maladie de Carré. Sur les quatre cas que nous avons pu noter, trois semblent liés à des phénomènes de pénicillino-résistance naturelle qui ont permis l'évolution normale de la maladie du fait de l'inéfficacité spécifique du traitement (obs. X, XV, XVI), l'autre serait d'après nous, imputable au fait que la pénicilline administrée par voie parentérale ne peut atteindre les germes même sensibles s'ils vont se loger dans les centres nerveux car elle ne traverse pas les séreuses.

Il nous faut d'autre part signaler comme cause d'échec l'importance du rôle des associations de germes sensibles et résistants. Ceux-ci détruisent la pénicilline et l'empêchent d'agir sur ceux-là.

Quant aux accidents et incidents de la pénicillinothérapie nous n'avons pas eu à en déplorer. L'observation XVII ne permet pas de conclure à un syncope imputable à la pénicilline, vu le mauvais état du sujet, bien que ce fait puisse se rapporter à celui signalé par J. O. Gill.

Ainsi si la pénicilline nous donne quelques guérisons rapides et spectaculaires dans certaines broncho-pneumonies du chien, les cas où elle est inactive restent encore trop nombreux. Les vieilles thérapeutiques adjuvantes et en particulier l'abcès de fixation conservent encore toute leur valeur.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Observation I

(Recueillies au Service de Clinique Médicale
de l'E. V. de Toulouse)

Chien Berger allemand, 10 mois.

On nous présente un animal extrêmement abattu, la fièvre est de 41°. La respiration est très accélérée, accompagnée d'une toux fréquente, petite, avortée, avec souffle labial et jetage muco-purulent abondant. A l'auscultation on entend de nombreux râles muqueux et une respiration soufflante des deux côtés de la poitrine. De plus on note, à la percussion, des îlots de sub-matité à la partie inférieure des deux lobes moyens. Il s'agit sans doute de broncho-pneumonie grave.

A défaut de solvant retard on va injecter 80.000 U.O. de pénicilline toutes les trois heures, on pratique en outre une friction sinapisée et des injections d'huile éthero-camphrée (10 cc. par jour).

Dès le premier jour on note une amélioration, la fièvre tombe à 39°5, mais il faut attendre quarante-huit heures pour que cette température se fixe aux environs de 38°7 et que les signes généraux s'atténuent sensiblement.

Le traitement à la pénicilline est arrêté bien que les foyers de matité persistent encore ; il ne s'effacèrent graduellement qu'en quatre jours.

L'évolution fut à la fois brève et heureuse.

Observation II

Chien Berger allemand, 1 an.

Quand l'animal nous est présenté, la fièvre (40°5) s'accompagnait d'une extrême prostration, d'une dyspnée confinant à l'angoisse respiratoire, d'une toux fréquente, avortée, avec souffle labial et d'un léger jetage muco-purulent strié de sang. Ces symptômes impressionnants coïncidaient avec des signes stéthacoustiques très nets : dans les deux lobes, surtout dans les parties moyennes, existaient des îlots de sub-matité ainsi que de nombreux râles humides et une respiration soufflante. Il s'agissait donc de broncho-alvéolite grave.

On commence immédiatement les injections de pénicilline à la dose de 80.000 U. O. toutes les trois heures, complétées par une friction sinapisée et des injections d'huile camphrée. Au bout de trente-six heures on obtient une stabilisation de la courbe thermique aux environs de 38°9. La dyspnée et l'état général s'étaient très nettement amendés. Les signes physiques ainsi que les autres symptômes fonctionnels rétrocédaient au point qu'on ne percevait pratiquement plus les zones de matité et les râles.

Le traitement fut interrompu et l'animal s'achemina rapidement vers une guérison complète.

Observation III

Chien Cocker, 17 mois.

L'animal ayant présenté les prodromes de la maladie du jeune âge (tristesse, toux légère) on injecte 30 cc. de sérum homologue. Ce traitement est sans résultat et n'empêche pas la broncho-pneumonie de se déclarer avec tous ses signes alarmants : anorexie, toux, dyspnée, souffle labial, râles.

Il est traité par un sirop pectoral, des fumigations, des injections de « Néo Garganol » et jour et nuit 20.000 U.O. de pénicilline toutes les trois heures. La chute de la température est immédiatement obtenue. Après deux jours le jetage se fluidifie et l'appétit est revenu.

Le troisième jour on arrête le traitement pénicilliné. La guérison est complète et rapide.

Observation IV

Chienne Caniche marron, 9 mois.

Après une entérite importante on observe l'évolution d'une laryngo-trachéite qui se complique rapidement d'une bronchite capillaire.

On institue immédiatement un traitement à la pénicilline à raison de 20.000 U.O. toutes les trois heures.

Après deux jours les symptômes régressent mais réapparaissent trois jours après.

On reprend le traitement pénicilliné à dose double et on obtient la guérison complète au bout de quatre jours.

Observation V

Chien Berger allemand, 13 mois.

La maladie de Carré débute par une violente forme cutanée à laquelle succède une entérite non moins violente puis une broncho-pneumonie.

Au début l'animal est traité aux sulfamides (Ganidan, Thiazomide) sans résultat.

Quand on commence le traitement à la pénicilline l'animal est très abattu et la dyspnée est intense avec jetage et souffle labial.

On injecte d'emblée 100.000 U.O. de pénicilline retard à l'huile cholestérinée puis 25.000 U.O. toutes les troios heures. Au bout de quarante-huit heures on a une amélioration très nette.

Après avoir injecté 600.000 U.O. on arrête le traitement. En quelques jours l'animal est rétabli.

Observation VI

Chien Epagneul breton, 9 mois.

L'animal nous est présené en pleine évolution de la broncho-pneumonie : température 40°5 ; prostration complète ; respiration dyspneïque, souffle labial, narines complètement obstruées par un jetage purulent, très abondant, râles sibilants et muqueux, anorexie. En plus il présente une conjonctivite purulente.

Traitement : 100.000 U.O. de pénicilline retard puis 25.000 U.O. quatre fois par jour.

Dès le lendemain la respiration est moins douloureuse, le jetage se fluidifie et s'écoule abondamment.

L'état général s'améliore peu à peu avec baisse de la température.

En six jours l'animal est guéri.

Observation VII

Chien Setter irlandais, 8 mois.

La maladie de Carré débute par la forme intestinale à laquelle s'ajoute après quatre jours la forme pulmonaire. L'animal est triste, abattu, il ne mange pas. La température est de 40°1. Il présente en outre les signes classiques de la broncho-pneumonie : dyspnée intense ; toux petite, sèche, avortée ; râles sibilants et ronflants des deux côtés du thorax ; légère sub-matité.

Traitement : sirop pectoral, fumigations, révulsion, et 200.000 U.O. de pénicilline retard (huile cholestérinée) en deux injections par jour pendant trois jours.

Dès le deuxième jour la température diminue et l'état général s'améliore. On pratique alors un abcès de fixation que l'on ponctionne trente-six heures après. Mais deux jours après une rechute est annoncée par une nouvelle élévation thermique. On injecte de nouveau 200.000 U.O. de pénicilline pendant trois jours qui assurent la guérison complète du sujet.

Observation VIII

Chien Berger allemand, 11 mois.

L'animal est déjà en traitement dans les hopitaux de l'Ecole pour angine. Au bout de quelques jours son état s'aggrave et évolue vers la bronchite capillaire. La respiration est accélérée, dyspnéique. La percussion est normale mais à l'auscultation on entend quelques râles sous-crépitants à droite, ailleurs la respiration est rude. On remarque en outre un jetage muco-purulent abondant, un souffle labial accusé et une toux petite et sèche. La température est de 39°8. La pneumopathie est donc à un stade peu avancé.

L'animal reçoit 600.000 U.O. de pénicilline retard en trois jours. Après le traitement la température est tombée à 38°7. Les principaux symptômes respiratoires

ont disparu bien qu'une légère toux expectorante subsiste. Trois jours après l'animal quitte les hôpitaux entièrement guéri.

Observation IX

Chien Berger allemand, 7 mois.

L'animal est très abattu depuis plusieurs jours. Un jetage muco-purulent strié de sang s'écoule des narines. L'hyperthermie est très accusée : 41°2. La respiration est accélérée, dyspneïque. On note une toux sèche, courte, douloureuse et quinteuse. A l'auscultation, on entend une respiration rude avec quelques râles bronchiques, alors que la sonorité est conservée des deux côtés du thorax. Le cœur est accéléré mais bien frappé. Nous sommes vraisemblablement en présence d'une broncho-pneumonie consécutive à la maladie de Carré, à la période d'augment.

On pratique immédiatement une friction sinapisée et une injection de 100.000 U.O. de pénicilline subtosan que l'on répètera matin et soir.

Le premier jour, la température passe à 41° 4 pour décroître progressivement les jours suivants. Le troisième jour elle tombe à 38° 2. Cette nette et rapide amélioration que l'on remarque tant au point de vue général qu'au point de vue thermique nous fait anticiper sur l'évolution et nous arrêtons le traitement. Cependant le lendemain on enregistre une nouvelle aggravation avec poussée thermique qu'un traitement pénicilliné poursuivi à doses plus fortes (300.000 U.O. par jour) et plus longtemps, ne peut juguler, par suite sans doute d'une pénicillino-résistance acquise.

Nous avons alors recours aux sulfones (coccicid : 10 cc. par jour) pour maîtriser l'affection.

Observation X

Chien et chienne Berger allemand, 8 mois.

Il s'agit de deux animaux de la même portée et vivant ensemble.

Le chien fait une broncho-pneumonie d'emblée alors que la chienne présente seulement de l'entérite.

Le mâle est traité à la pénicilline à raison de 25.000

U.O. toutes les trois heures et par un abcès de fixation. La guérison est obtenue en six jours.

Entre temps la femelle présente la forme pulmonaire que l'on traite de la même manière. Cependant après quatre jours de traitement la forme nerveuse fait son apparition. Elle est sacrifiée.

Observation XI

Chienne Berger allemand, 27 mois.

Après le sevrage des chiots, l'animal a présenté des troubles gastro-intestinaux. Lors d'un premier examen on nota un certain degré de dyspnée et on fit pratiquer une friction à la farine de moutarde. Quelques jours après, un jetage muqueux apparaît et amène le propriétaire à nous représenter l'animal.

On remarque, en plus du jetage muco-purulent qui est très abondant, une respiration dyspnéïque très accélérée de type abdominal, un souffle labial accusé. La percussion révèle une légère sub-matité antéro-inférieure à gauche et provoque une toux courte et douloureuse. A l'auscultation on entend à gauche : bruit respiratoire affaibli correspondant à une zone d'hépatisation vers l'arrière et en bas ; en avant, râles sibilants et muqueux ; à droite : respiration rude et quelques râles sibilants. Le cœur est très accéléré. La température rectale est de 40° 5. Cependant l'animal ne semble pas très abattu, le regard est vif et l'appétit conservé.

Pour le traitement nous associons les sulfamides à la pénicilline comme suit : 100.000 U.O. de pénicilline toutes les trois heures pendant la journée (8 h., 11 h., 14 h., 17 h., 20 h.,) soit 500.000 U. O. puis à 21 h. on injecte 50 cc. de soluseptazine. En outre on injecte 10 cc. d'huile éthéro-camphrée on fait des fumigations répétées dans la journée.

Après le premier jour de traitement il n'y a aucune amélioration. La température est de 40° 4.

Les jours suivants, l'état demeure stationnaire. Le matin la température oscille autour de 39°5 et le soir autour de 40°. Cependant une diarrhée profuse apparaît, extériorisant une entérite importante que l'on traite au ganidan (dix comprimés). Le quatrième jour la courbe thermique accuse une baisse sensible (39°5 le matin,

et 39°2 le soir). Les jours suivants elle oscille entre 39°6 et 39° 4 l'animal ne mange pas, et l'état reste stationnaire, pas d'amélioration des signes pulmonaires. On effectue une analyse du sang qui donne les résultats suivants :

Cholestérol estérifié 0 gr. 65
Cholestérol total .... 0 gr. 45
Polypeptydes .. .. .. 28 mgr. 90

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = 0{,}69$$

Ce qui est normal.

Le huitième jour, on décide d'injecter la solution de pénicilline émulsionnée dans l'huile camphrée (100.000 U. O. dissoutes dans 2 cc. de sérum physiologique émulsionné dans 10 cc. d'huile camphrée) à raison de 300.000 U. O. par jour en trois injections de 100.000 U. O. à 8 h., 14 h., 20 h. Le soir la température atteint 40°1. Les jours suivants elle oscille entre 40° et 39°5 et il n'y a toujours pas d'amélioration du point de vue respiratoire et intestinal.

On pratique un examen des excréments qui écarte la suspicion de strongylose cardio-pulmonaire et ne révèle que quelques œufs d'ankylostomes.

Le quatorzième jour la température baisse (39°1 le matin et 38°3 le soir) et le quinzième jour l'animal tombe en hypothermie et meurt.

L'autopsie révèle :

Sur le poumon droit : hépatisation rouge du lobe cardiaque.

Sur le poumon gauche : hépatisation grise du lobe apical et hépatisation rouge du lobe cardiaque et basilaire.

En plus, des lésions de congestion, d'œdème et de pleurésie aiguë. le cœur est cuit, le foie congestionné présente d'importantes lésions d'hépatite insulaire nécrosante. On relève en plus des lésions d'entérite aiguë, de gastrite aiguë et de néphrite aiguë.

Malgré les 5.000.000 U. O. de pénicilline, on n'a donc pas obtenu de résultat. Comment expliquer cet échec ? Sans doute avions-nous affaire à des germes Gram — contre lesquels la pénicilline est inactive, ou à des phénomènes d'accoutumance.

Observation XII

Chien Groenendal noir, 3 mois.

Nous avons affaire ici à un cas de maladie de Carré à localisations pulmonaire, intestinale et conjonctivale.

L'animal se présente dans un grand état de misère physiologique. La maigreur et les lésions de rachitisme intense, prouvent que l'alimentation est défectueuse.

Au point de vue symptomatique on note : une conjonctivite purulente, un jetage muqueux bilatéral, de la diarrhée, une respiration courte, accélérée, costale (72 mouvements respiratoires à la minute).

A l'auscultation : à gauche, respiration rude ; à droite, respiration rude, soufflante et râles ronflants au niveau de la partie moyenne de la poitrine. Percussion normale. Température 38°5 le matin. Tachycardie.

La conjonctivite est traitée par un collyre au sulfate de zinc et des applications de pommade à l'oxyde jaune de mercure, l'entérite par huit comprimés de Talidine. Contre la broncho-pneumonie l'animal reçoit 200.000 U. O. de pénicilline retard (huile cholestérinée) par jour. Révulsion de la poitrine et fumigations.

Le premier jour la température est de 39°7, la diarrhée a disparu mais l'animal ne mange pas. Les jours suivants, on ne remarque pas d'amélioration. Après quatre jours de traitement, l'animal tombe en hypothermie et meurt.

A l'autopsie, nous relevons des lésions de congestion et d'œdème sur le poumon gauche et sur le poumon droit, des lésions de broncho-pneumonie au stade d'hépatisation grise sur tout le lobe moyen et à la partie post. du lobe ant. D'autre part on note une néphrite subaiguë avec congestion de la couche médullaire.

Observation XIII.

Chien Epagneul blanc et marron, 1 ans 1/2.

Depuis quelques jours l'animal ne mange pas et est très abattu. l'examen révèle une respiration dysnéïque, jetage séreux peu abondant, du larmoiement

et une diarrhée coliquative. La percussion de la poitrine est normale. A l'auscultation, les bruits du cœur sont entendus dans toute la poitrine, la tachycardie est très importante. La respiration est rude et on entend quelques râles sous-crépitants. Le pouls est petit, fréquent et dur. La température est de 40° 1. Il s'agit vraisemblablement d'une bronchite capillaire.

Il est pratiqué immédiatement une injection de 100.000 U. O. de pénicilline retard (huile cholestérinée) que l'on répètera le soir. L'entérite est traitée avec neuf comprimés de Talidine le premier jour, six le deuxième, cinq le troisième. Le traitement à la pénicilline est poursuivi les jours suivants. Durant les trois premiers jours la température oscille aux environs de 40°. Le quatrième jour on enregistre une chute thermique de 1° dans la journée sans que les symptômes aient régressé, bien au contraire le chien est abattu et très affaibli. Le cinquième jour on pratique une importante friction sinapisée sur la poitrine et un abcès de fixation. Le même soir la température tombe de 39° à 38°. Le lendemain l'animal passe brusquement en hypothermie (35°) malgré des injections de sérum caféïné et de sérum glucosé; il meurt dans la nuit. L'autopsie pratiquée nous montre que la bronchite capillaire a été guérie car on ne révèle pas de lésion macroscopique. Cependant on rencontre des lésions d'adénite aiguë avec anthracose des ganglions bronchiques; quelques flots minimes de broncho-pneumonie au stade d'hépatisation rouge sur les lobes basilaire et cardiaque et des pseudo-tubercules de strongylose disséminés dans tout le parenchyme pulmonaire. En plus, de la gastrité aiguë et de l'entérite chronique parasitaire. La lésion la plus importante sur ce cadavre est celle de néphrite chronique.

Observation XIV

Chien Bleu d'Auvergne, type ancien, 10 mois.

Ce cas se rapporte à un animal atteint de maladie de Carré à localisations pulmonaires.

Il présente les signes caractéristiques de la broncho-pneumonie: jetage épais, muco-purulent; dyspnée intense; température 40° 8; toux petite, sèche, avortée, douloureuse. Inappétence. A l'auscultation on peut

entendre des râles ronflants, sibilants et sous-crépitants des deux côtés du thorax, alors que la percussion dénote une sub-matité inférieure des deux côtés de la poitrine.

On commence immédiatement le traitement à la pénicilline : 100.000 U. O. le matin et 100.000 U. O. le soir, émulsionnées dans un solvant retard à l'huile cholestérinée. On complète ce traitement par une révulsion du thorax et des fumigations nombreuses.

Dès les premiers jours on note une chute sensible de la température. Le troisième jour, les symptômes respiratoires sont nettement améliorés et la température n'est que de 38° 5 le soir. L'animal est gai et il a retrouvé l'appétit, ce qui nous incite à le déclarer en convalescence et à arrêter le traitement à la pénicilline en recommandant toutefois de le tenir au chaud.

Quelques jours après, l'animal est complètement rétabli. 600.000 U. O. de pénicilline retard ont provoqué une guérison spectaculaire.

Nous devons ceendant signaler, qu'ayant revu l'animal quinze jour après on a remarqué de l'incoordination motrice avec hypersensibilité généralisée que nous avons attribuées a une complication nerveuse tardive de la maladie de Carré.

Observation XV

Chienne Briquet d'Ariège, 6 mois.

Cette chienne a fait une piroplasmose il y a un mois. Quinze jours après elle a rechuté puis a présenté des signes de broncho-pneumonie. Traitée à la soluseptazine (50 cc. par jour), la température passe de 41° 5 à 40°. Quelques jours après, une nouvelle poussée thermique amène le propriétaire à nous présenter l'animal. La température est alors de 40° 5. La respiration est accélérée et petite. Un jetage abondant muco-purulent s'écoule surtout de la narine gauche. Le souffle labial est très accusé. La toux est petite, voilée et expectorante. A l'auscultation on entend des râles sibilants et muqueux à gauche, à droite la respiration est rude avec quelques râles sibilants. Le cœur est très accéléré (156 pulsations à la minute). L'anorexie complète

amène le propriétaire à alimenter l'animal de force avec de l'eau sucrée et du jus de viande.

On diagnostique en outre une hépato-néphrite et une entérite. Nul doute que nous ayons affaire à plusieurs formes très sévères de la maladie de Carré.

Nous commençons de suite le traitement habituel : 200.000 U. O. de pénicilline retard (huile cholestérinée) en deux injection dans la journée, complété par des fumigations nombreuses, des injections de sérum glucosé (60 cc.), une friction sinapisée et 10 cc. d'huile camphrée. L'entérite est traitée par deux comprimés de Talidine. Quatre jours de ce traitement ramènent la température à 39° 4. Les signes de broncho-pneumonie ont fait place à ceux de la bronchite : la respiration quoique rude est moins accélérée, le jetages est séreux et moins abondant. L'appétit est revenu. Il y a donc une amélioration très nette, le traitement à la pénicilline est arrêté malgré la légère hyperthermie persistante. Trois jours après, l'amélioration espérée ne s'est pas manifestée. L'état du poumon n'a pas empiré mais on note une nouvelle poussée thermique. Après avoir injecté 200.000 U. O. de pénicilline retard, nous conseillons l'expectative. Huit jours après, la température oscille encore entre 39° 5 et 40° bien que les signes pulmonaires restent stationnaires.

Pensant nous trouver en face de phénomènes de pénicillino-résistance naturelle ou acquise, nous instituons un traitement aux trisulfamides (sulfadiazine, sulfathiazol, sulfamérazine), huit comprimés par jour.

Le résultat n'est guère meilleur, il se solde par une chute thermique de quelqus dixièmes de degré seulement après quatre jours de traitement.

La gamme d'antiseptiques utilisés ne permet pas de conclure à un échec vis-à-vis des germes de sortie. Il y a plutôt lieu de penser à une invasion très importante de l'organisme par le virus de Carré qui aurait entretenu l'infection. Cette hypothèse nous semble confirmée par le fait que l'animal entretenu par des soins hygiéniques assidus, a peu à peu éliminé sa bronco-pneumonie, tout en restant toujours en légère hyperthermie ; et que, à notre dernier examen, on a pu noter l'apparition de signes nerveux tardifs se

traduisant par des contractions cloniques des crotaphytes qui dénotent une forme fréquente de la maladie de Carré.

Observation XVI

Chien Braque d'Auvergne, 4 mois.

La forme pulmonaire de la maladie de Carré a été précédée de la forme intestinale. La température oscille autour de 40°. L'animal est très abattu et ne mange pas. Un jetage abondant s'écoule des narines. La respiration est très pénible(la toux fréquente et quinteuse. A l'auscultation on entend des râles sibilants et crépitants. La percussion dénote de la sub-matité à gauche.

Quatre jours de traitement à la pénicilline retard à raison de 200.00 U.O. par jour, ne produisent qu'une amélioration très légère et passagère. La dyspnée et le jetage persistent. On pratique un abcès de fixation que l'on ponctionne trente-six heures après. Le mauvais état général nous incite à poursuivre le traitement quand apparaissent les premiers signes de complications cérébro-spinale qui nous conduisent à sacrifier l'animal.

Observation XVII

Chien courant tricolore, 3 mois.

Il est présenté à la consultation en pleine évolution de la bronco-pneumonie. Le cas est très grave. On pratique une injection de 50.000 U. O. de pénicilline retard en milieu de Romansky. Quelques heures après, l'animal meurt subitement alors qu'une très nette amélioration de son état général s'était manifestée.

CONCLUSION

La broncho-pneumonie du chien reconnaît pour cause déterminante des agents microbiens très divers, sensibles ou non à la pénicilline.

L'issue du traitement de cette affection par cet antibiotique est donc très aléatoire.

Quoi qu'il en soit, la pénicillinothérapie pourra être utilisée dans les conditions suivantes :

1. Frapper fort, vite, et le temps nécessaire.

2. Administrer des doses quotidiennes d'environ 20.000 U.O. par kilo. La préférence devant être accordée aux injections toutes les trois heures plutôt qu'à l'emploi de pénicilline retard.

3. Les associations thérapeutiques sont à retenir. En particulier l'association pénicillino-streptomycine devrait donner d'excellents résultats.

4. Ne pas s'attendre à une chute brusque de la température, mais, si après trois ou quatre jours on n'a pas obtenu de résultats sensibles, il est inutile de poursuivre le traitement pénicillinié.

5. Il y a intérêt à poursuivre le traitement un ou deux jours après la guérison pour éviter les rechutes

qui sont fréquentes et à l'arrêter brutalement lorsque la guérison sera obtenue.

La pénicillinothérapie est, à l'heure actuelle, la meilleure thérapeutique des broncho-pneumonies dues à des germes pénicillino-sensibles, à cause de son efficacité et de son innocuité. Ces avantages et le bref délai nécessaire pour être fixé sur le résultat du traitement font que la pénicillinothérapie mérite d'être utilisée dans le traitement de toutes les broncho-pneumonies du chien.

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire rapporteur,
E. DARRASPIN

Vu : le Directeur de l'Ecole Véterinaire,
P. PONS

Vu : Le Président de la Thèse,
ROQUES

Vu : Le Doyen,
LEFEBVRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 5 juillet 1949.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

Albahary. — La pénicillinothérapie : Etat actuel de la question (**Paris Médical**, 1944).

Boivin, Tulasme, Vendrely, Minck. — Modifications cytologiques des bactéries sous l'effet de la pénicilline (**Acad. Méd.**, janv. 1948).

Bustinza, Lachiondo. — Les antibiotiques, antimicrobiens et la pénicilline (**Presse française et étrangère**).

Carion. — Contribution à l'étude de la microflore de sortie dans la maladie de Carré (**Thèse Alfort**, 1939).

Darraspen. — Cours magistral, 1947-1948.

Darraspen, Florio, Gratecos. — De quelques acquisitions dans le domaine de la pénicillinothérapie (**Rev. Méd. Vét.**, mars-avril 1948).

Donovan, Klerfajn. — Sensibilisation à la pénicilline. — Anaphylaxie et désensibilisation (**The Lancet**, 1948).

Durel. — La pénicilline G et les pénicillines retard (**Toulouse Médical**, 1947).

Gernez, Rieux, Sevin, Beerens. — Toxicité de la pénicilline pour le cobaye (**Acad. Méd.**, 27 juillet 1948).

Goret. — L'antagonisme microbien et les antibiotiques (**Rev. Méd. Vét.**, sept.-oct., 1947).

Hoffman, Volini. — Recherches sur l'administration de la pénicilline par la bouche. Essai de diverses préparations. Détermination de la dose thérapeutique efficace (**The American Journal of the medical sciences**, mai 1948).

Lasserre, Puget, Tremouilhe. — Pénicilline en chirurgie vétérinaire (**Rev. Méd. Vét.**, janvier 1949).

Lecoq. — Un solvant retard et synergique de la pénicilline. Applications Thérapeutiques (**Thérapie**, 1948).

Lere. — La pénicilline (**Thèse Clermont-Ferrand**, 1946).

Levaditi. — La pénicilline et ses applications thérapeutiques (**Ed. Masson et Cie**, 1945).

Machebœuf, Gros. — Mode d'action de la pénicilline (**Acad. Méd.**, février 1948).

Maral. — Contribution à l'étude du dosage de la pénicilline dans le sang et des substances retard en pénicillinothérapie (**Thèse méd. Lyon**, 1947).

Martin, Nitti, Sureau, Berrod. — La pénicilline et ses applications cliniques (**Ed. Flammarion**, 1946).

Marty. — La pénicilline, ses possibilités d'application en thérapeutique vétérinaire (**Thèse Alfort**, 1948).

Maury. — La benzothérapie dans la broncho-pneumonie du chien (**Thèse Toulouse**, 1938).

Minet, Warembourg, Miquet, Deroubaix. — Pénicilline dans les suppurations du poumon (**Presse Médicale**, janv. 1948).

Ravina. — La production française de pénicilline (**Presse Médicale**, févr. 1948).

Sureau, Chabbert. — Méthode de titrage biologique des antibiotiques (**Biologie Médicale**, janv.-fév., 1948).

Tremouilhe. — La pénicillinothérapie en chirurgie vétérinaire (**Thèse Toulouse**, 1949).

Verge. — Recherches sur la microflore du poumon dans les formes pulmonaires de la maladie de Carré (**Rec. Méd. Vét.**, févr. 1932).

Vernès, Delaville. — Notes sur la pénicilline (**S. Méd. des hôpitaux libres de France**, 1948).

Velu, Bouffanais. — Sensibilité du bacille de Schmorl à la pénicilline (**Soc. franç. de microbiologie**, 5 février 1948).

Vowreka. — La sensibilisation des bactéries résistantes à la pénicilline (**The Lancet**, n° 6489, janv. 1948).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

PREMIÈRE PARTIE. — LA BRONCHO-PNEUMONIE :

I. — Définition — Etiologie 11

II. — Symptômes — Evolution — Lésions 17

III. — Diagnostic — Pronostic 21

IV. — Traitement 23

DEUXIÈME PARTIE. — LA PENICILLINE :

I. — Historique 25

II. — La pénicilline :

Pénicillium notatum 29

Production — Extraction et purification 29

Titrage 32

Contrôle physiologique 34

Propriétés physico-chimiques 35

Structure 36

Synthèse 36

Propriétés biologiques 37

Toxicité 42

III. — Cycle de la pénicilline dans l'organisme .. 43

IV. — Pénicillinothérapie :

Administration 47

Retard à l'élimination 48

Posologie 49

Conduite du traitement 50

Associations médicamenteuses 51

Incidents — Accidents 52

TROISIÈME PARTIE :

I. — Résultats obtenus 53

II. — Observations 59

CONCLUSION 71

IMP. NAN-MESTRES - TOULOUSE